

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hyftor 2 mg/g geel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gramm geeli sisaldab 2 mg siroliimust.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks gramm geeli sisaldab 458 mg etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Geel

Värvitu läbipaistev geel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hyftor on näidustatud tuberoosse skleroosiga seostatava näo angiofibroomi raviks täiskasvanutel ja 6-aastastel ning vanematel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravimpreparaat tuleb kanda kahjustatud piirkonda kaks korda ööpäevas (hommikul ja enne magamaminekut). Seda tohib kasutada ainult nahapiirkondades, kus on angiofibroomi kahjustus.

Ühele näokahjustusele pindalaga 50 cm² tuleb kanda 125 mg geeli (või 0,5 cm geeli, mis vastab 0,25 mg siroliimusele).

Maksimaalsed soovitatavad ööpäevased annused näol kasutamiseks on järgmised.

- Patsiendid vanuses 6...11 aastat peavad kasutama kuni 600 mg geeli (1,2 mg siroliimust) ööpäevas, mis vastab ligikaudu 2 cm geeliribale.
- Patsiendid vanuses ≥ 12 aasta peavad kasutama kuni 800 mg geeli (1,6 mg siroliimust) ööpäevas, mis vastab ligikaudu 2,5 cm geeliribale.

Annus tuleb jagada võrdselt kahe manustamiskorra vahel.

Vahelejäänud annus

Kui hommikul jäi esimene annus vahele, tuleb ravim kanda peale kohe, kui meenub, tingimusel et see toimub enne sama päeva õhtusööki. Vastasel juhul tuleb ravimit sel päeval manustada ainult õhtul. Kui ravimit unustati kasutada õhtusel manustamisajal, siis ei tohi seda ajaliselt hiljem peale kanda.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastastel) ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole ametlikke uuringuid tehtud. Siiski ei ole selles populatsioonis vaja annust kohandada, sest Hyftorit kasutavatel inimestel on siroliimuse süsteemne ekspositsioon väike.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole ametlikke uuringuid tehtud. Siiski ei ole selles populatsioonis vaja annust kohandada, sest Hyftorit kasutavatel inimestel on siroliimuse süsteemne ekspositsioon väike (vt lõik 4.4).

Lapsed

Täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel lastel on annustamine sama (kokku kuni 800 mg geeli ööpäevas).

Maksimaalne annus lastel vanuses 6...11 aastat on kokku 600 mg geeli ööpäevas.

Hyftori ohutus ja efektiivsus lastel alla 6 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Ainult kutaaneks kasutamiseks.

Kasutada tohib ainult näopiirkonda, kus on angiofibroomi kahjustus (vt lõik 4.4.).

Kahjustatud nahale tuleb kanda õhuke kiht geeli ja see ettevaatlikult sisse masseerida.

Pealekandmiskohta ei tohi kinni katta.

Geeli ei tohi kanda silmade ümbrusse ega silmalaugudele (vt lõik 4.4.).

Kui ravitoimet ei ilmne, tuleb Hyftori manustamine 12 nädala pärast lõpetada.

Enne ja pärast geeli iga manustamiskorda tuleb käed hoolikalt pesta, nii et kätele ei jääks geeli jääke, mida oleks kogemata võimalik alla neelata või mille tõttu võiks kanduda siroliimuse ekspositsioon muudele kehaosadele või teistele isikutele.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Immuunpuudulikkusega patsiendid

Kuigi pärast paikset ravi Hyftoriga on süsteemne ekspositsioon palju väiksem kui pärast süsteemset ravi siroliimusega, ei tohi geeli ettevaatusabinõuna kasutada immuunpuudulikkusega täiskasvanutel ega lastel.

Limaskestad ja kahjustatud nahk

Hyftorit ei tohi kasutada haavadel, ärritunud nahal ega infektsiooni kliiniliselt kinnitatud diagnoosiga nahal või patsientidel, kellel on teadaolevalt nahabarjääri häired.

Tuleb vältida kokkupuudet silmade või limaskestadega (suu, nina). Seetõttu ei tohi geeli kanda silmade ümbrusse ega silmalagudele.

Valgustundlikkus

Hyftoriga ravitud patsientidel on täheldatud valgustundlikkuse reaktsioone (vt lõigud 4.8 ja 5.3). Seetõttu peavad Hyftoriga ravitavad patsiendid vältima kogu raviperioodi ajal viibimist loomulikus või kunstlikus päikesevalguses. Arstid peavad patsientidele soovitama asjakohaseid päikesekaitsemeetmeid, nt päikese käes oleku aja minimeerimine, päikesekaitsevahendite kasutamine ja naha katmine sobiva rõivastusega ja/või peakatte kasutamine.

Nahavähk

Prekliinilistes uuringutes (vt lõik 5.3) ja süsteemset immunosupressiivset ravi saavatel patsientidel on pärast pikaajalist ravi suukaudse siroliimusega täheldatud nahavähki. Kuigi ravi ajal siroliimuse geeliga on süsteemne ekspositsioon palju väiksem kui süsteemset manustatava siroliimuse puhul, tuleb valgustundlikkuse ennetamiseks kasutada samu, eespool kirjeldatud meetmeid, et minimeerida või vältida loomulikus või kunstlikus päikesevalguses viibimist.

Lümfoproliferatiivsed haigused

Pärast immunosupressantide pikaajalist süsteemset kasutamist on patsientidel on teatatud lümfoproliferatiivsetest haigustest.

Raske maksakahjustus

Siroliimus metaboliseerub maksas ja pärast paikset manustamist on selle kontsentratsioon veres väike. Ettevaatusabinõuna tuleb raske maksakahjustusega patsientidel mis tahes võimaliku süsteemse kõrvaltoime täheldamisel ravi katkestada.

Hüperlipideemia

Ravi ajal siroliimusega, eriti pärast suukaudset manustamist, on täheldatud kolesterooli või triglütseriidide sisalduse suurenemist seerumis. Ravi ajal siroliimuse geeliga tuleb hüperlipideemia diagnoosiga patsientidel regulaarselt jälgida lipiidide sisaldust veres.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Etanool

Ravim sisaldab 458 mg etanooli ühes grammis. See võib põhjustada kahjustatud nahal põletustunnet.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Siroliimus metaboliseerub ulatuslikult isoensüümi CYP3A4 vahendusel ja on mitme ravimi väljavoolupumba P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Lisaks on siroliimus näidanud inimese maksa mikrosoomide tsütokroomide P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5 inhibeerimist *in vitro*. Võttes arvesse väikest süsteemset ekspositsiooni pärast paikset manustamist, ei eeldata kliiniliselt oluliste koostoimete esinemist, kuid Hyftorit tuleb kasutada ettevaatusega vastavate ravimpreparaatide samaaegse kasutamise korral. Patsiente tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes ja nende täheldamiselt tuleb ravi katkestada.

Ravi ajal näopiirkondades, kus on angiofibroomist kahjustus, ei tohi kasutada ühtegi muud paikset ravi peale päikesekaitsevahendite.

Vaktsineerimine

Hyftoriga ravi ajal võib vaktsiinide efektiivsus väheneda. Ravi ajal tuleb vältida vaktsineerimist

elusvaktsiinidega.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Hyftori ja suukaudsete rasestumisvastaste vahendite koostoimeid ei ole uuritud. Kuna ekspositsioon siroliimusele on paikse ravi ajal Hyftoriga väike, on farmakokineetilised koostoimed ebatõenäolised. Pikaajalise ravi ajal Hyftoriga ei saa täielikult välistada farmakokineetika võimalikke muutusi, mis võivad mõjutada suukaudsete rasestumisvastaste vahendit efektiivsust. Seetõttu tuleb patsientidel soovitada ravi ajal kasutada mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Hyftoriga kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud pärast süsteemset manustamist kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Hyftorit ei tohi raseduse ajal kasutada, väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi siroliimusega.

Imetamine

Saadaolevad farmakokineetika andmed rottide kohta on näidanud süsteemset manustatava siroliimuse eritumist piima. Ei ole teada, kas siroliimus eritub rinnapiima, kuigi kliinilised andmed on näidanud, et pärast Hyftori manustamist on süsteemne ekspositsioon väike. Rinnaga toitmise katkestamine või Hyftoriga ravi katkestamine/vältimine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Siroliimusega süsteemset ravi saaval mõnel patsiendil on täheldatud sperma omaduste kahjustumist. Enamikul juhtudest olid need toimed pöörduvad pärast süsteemse ravi katkestamist siroliimusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Hyftor ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid nahaärrituse juhud, sh ärritus pealekandmiskohal (34,7%), nahakuivus (33,7%), akne (19,4%) ja pruritus (11,2%). Juhud olid üldiselt kerged kuni mõõdukad, mittetõsised ega põhjustanud ravi katkestamist.

Kõrvaltoimete koondtabel

Tabelis 1 on loetletud kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Infektsioonid ja infestatsioonid		konjunktiviit, follikuliit, furunkul, kliiketendus
Silma kahjustused		silmaärritus, silmalau erüteem, okulaarne hüperemia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		ebamugavustunne ninas
Seedetrakti häired		stomatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	nahakuivus, pruritus, akne	asteatoos, dermatiit, kontaktdermatiit, aknetaoline dermatiit, dermoidtsüst, ekseem, paapul, valgustundlikkuse reaktsioon, pruriitiline lööve, seborroiline dermatiit, päikesevalgusest tingitud dermatiit, urtikaaria, kserodermia, erüteem, lööve, naha eksfoliatsioon, nahaärritus, naha hemorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	ärritus pealekandmiskohas	hemorraagia pealekandmiskohas, paresteesia pealekandmiskohas, turse pealekandmiskohas
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		naha abrasioon

Valitud kõrvaltoimete kirjeldusÄrritus pealekandmiskohas

Kliinilistes uuringutes esines kerget kuni mõõdukat ärritust pealekandmiskohas 34,7%-l siroliimuse geeliga ravitud patsientidest. Ärrituse tõttu pealekandmiskohas ei olnud vaja ravimpreparaadiga ravi katkestada.

Nahakuivus

Kliinilistes uuringutes esines kerget kuni mõõdukat nahakuivust 33,7%-l siroliimuse geeliga ravitud patsientidest. Nahakuivuse tõttu pealekandmiskohas ei olnud vaja ravimpreparaadiga ravi katkestada.

Akne

Kliinilistes uuringutes teatati aknest 19,4%-l kõigist siroliimuse geeliga ravitud patsientidest. Akne oli kerge kuni mõõdukas; raskest aknest ei teatatud. Akne / aknetaolise dermatiidi tõttu ei olnud vaja ravimpreparaadiga ravi katkestada.

Pruritus

Kliinilistes uuringutes esines kerget kuni mõõdukat pruritust 11,2%-l siroliimuse geeliga ravitud patsientidest. Prurituse tõttu ei olnud vaja ravimpreparaadiga ravi katkestada.

Lapsed

Kliinilises arendusprogrammis ei täheldatud erinevusi III faasi uuringusse kaasatud 6-aastaste ning vanemate laste ja täiskasvanud patsientide (sh $27 \leq 18$ -aastast patsienti) vahel (Hyftor: $n = 13$) ega pikaajalisse faasi kaasatud $50 \leq 18$ aasta vanuse patsiendi (Hyftor: kõik) vahel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemata allaneelamisel võib olla asjakohane üldiste toetavate meetmete kasutamine. Halva vesilahustuvuse ja suure seonduvuse tõttu erütrotsüütide ja plasmavalkudega ei ole siroliimus suures ulatuses dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: proteiini kinaasi inhibiitorid, imetajate rapamütsiini sihtmärgi (mTOR) inhibiitorid, ATC-kood: L01EG04

Toimemehhanism

Siroliimuse konkreetne toimemehhanism tuberoosse skleroosiga seostatava angiofibroomi ravis ei ole täpselt teada.

Üldiselt inhibeerib siroliimus imetajate rapamütsiini sihtmärki (*mammalian target of rapamycin*, mTOR) – seriini/treoniini proteiini kinaasi, mis kuulub fosfatidüülinositol-3-kinaasiga (*phosphatidylinositol-3-kinase*, PI3K) seotud kinaaside perekonda ja reguleerib rakkude ainevahetust, kasvu ja proliferatsiooni. Rakkudes seondub siroliimus immunofiiliiniga (*FK Binding Protein-12*, FKBP-12) ja moodustab immunosupressiivse kompleksi. See kompleks seondub mTOR-iga ja inhibeerib selle aktiveerumist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Siroliimuse geeli hinnati randomeeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud III faasi uuringus (NPC-12G-1).

Sellesse uuringusse registreeriti ≥ 6 -aastased tuberoosse skleroosiga patsiendid, kellel oli ≥ 3 punast angiofibroomi (AF) kahjustustega (≥ 2 mm läbimõõduga) näopiirkonda ja kellele ei olnud varem tehtud laserravi ega kirurgilist operatsiooni. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel olid ohutuse või efektiivsuse hindamist mõjutada võivad kliinilised leiud, nt erosioon, haavand ja lööve kahjustatud kohas või selle ümbruses.

Näol olevatele AF-i kahjustustele kanti siroliimuse geeli (või sobivat platseebot) kaks korda ööpäevas 12 nädala vältel; Hyftori geeli kogus oli 125 mg (mis vastab 0,25 mg siroliimusele) kahjustatud naha 50 cm² kohta. Ühtegi muud ravimpreparaati, millel võinuks olla ravitoime AF-iga seostatavale tuberoossele skleroosile, ei lubatud kasutada.

Uuringusse registreeriti kokku 62 patsienti (30 siroliimuse geeliga ravitute rühma ja 32 platseebot saavate rühma). Siroliimuse geeliga ravitute rühmas oli keskmine vanus 21,6 aastat ja platseebot saavate rühmas 23,3 aastat, 44% kogu uuringupopulatsioonist olid lapsed.

Sõltumatu hindamiskomitee (*independent review committee*, IRC) hinnangu kohaselt näitasid uuringu tulemused 12. nädalal siroliimuse geeliga ravi puhul statistiliselt olulist AF-i üldparanemise (määratletud kui AF-i suuruse ja AF-i punetuse samaaegne vähenemine) määra suurenemist võrreldes platseeboga. Ravivastuse saavutanute (määratletud kui patsiendid, kellel täheldati paranemist või märkimisväärset paranemist) osakaal oli siroliimuse geeliga ravitute rühmas 60% võrreldes 0%-ga platseeborühmas (vt tabel 2).

Tabel 2: Efektiivsuse tulemusnäitajad uuringus NPC-12G-1: AF-i üldparanemine 12. nädalal IRC hinnangu kohaselt

	Siroliimuse geel	Platseebo
Patsientide arv, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Märkimisväärne paranemine	5 (16,7)	0
Paranemine	13 (43,3)	0
Kerge paranemine	11 (36,7)	5 (15,6)
Muutumatu	1 (3,3)	26 (81,3)
Kerge ägenemine	0	0
Ägenemine	0	0
Ei hinnatud	0	1 (3,1)
p-väärtus (Wilcoxon'i astaksummatest)	< 0,001	

Võrreldes uuringu algusega oli AF-i suurus 12. nädalaks vähenenud või märkimisväärselt vähenenud 60%-l (95% usaldusvahemik (*confidence interval*, CI): 41...77%) siroliimuse geeliga ravitud patsientidest vs. 3%-l (95% CI: 0...11%) platseebot saanud patsientidest. Võrreldes uuringu algusega oli AF-i punetus 12. nädalaks vähenenud või märkimisväärselt vähenenud (IRC hinnangul) 40%-l (95% CI: 23...59%) siroliimuse geeliga ravitud patsientidest vs. 0%-l (95% CI: 0...11%) platseebot saanud patsientidest. Tabelis 3 on kokku võetud efektiivsus erinevates vanuserühmades.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemusnäitajad uuringus NPC-12G-1: AF-i üldparanemine 12. nädalal IRC hinnangu kohaselt, stratifitseerituna vanuse järgi. Esitatud andmed on tulemuste „märkimisväärselt paranenud“ ja „paranenud“ kohta

	Siroliimuse geel	Platseebo	p-väärtus*
6...11 aastat	5/6 (83,3%)	0/6 (0,0%)	0,004
12...17 aastat	6/7 (85,7%)	0/6 (0,0%)	0,010
≥ 18 aastat	7/17 (41,2%)	0/20 (0,0%)	0,000

* Wilcoxon'i astaksummatest

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast 12-nädalast ravi III faasi uuringutes oli 70%-l angiofibroomiga patsientidest mõõdetav siroliimuse kontsentratsioon plasmas (vahemikus 0,11...0.50 ng/ml). Vereproovid võeti 52-nädalases pikaajalises uuringus eelmääratletud ajapunktides ja täiskasvanud patsientidel oli siroliimuse mõõdetud maksimaalne kontsentratsioon mis tahes ajapunktis 3,27 ng/ml ja lastel oli siroliimuse mõõdetud maksimaalne kontsentratsioon mis tahes ajapunktis 1,80 ng/ml.

Jaotumine

Süsteemselt manustatud siroliimuse lõplik poolväärtusaeg pärast mitut suukaudset annust oli neerusiirikuga patsientidel 62 ±16 tundi.

Vere/plasma suhte arvuline väärtus 36 näitab, et siroliimus jaguneb ulatuslikult formeerunud vereelementide vahel.

Biotransformatsioon

Siroliimus on nii tsütokroom CYP3A4 kui ka P-gp substraat. Siroliimus metaboliseerub ulatuslikult O-demetüülimise ja/või hüdroksüülimise teel. Täisveres on tuvastatavad seitse peamist metaboliiti, sh hüdroksüül-, demetüül- ja hüdroksüdemetüülühma metaboliidid. Siroliimus on inimese täisvere peamine komponent ning annab üle 90% immunosupressiivsest aktiivsusest.

Eritumine

Siroliimus eritub peamiselt maksa kaudu / roojaga. Pärast [¹⁴C]-siroliimuse ühe suukaudse annuse manustamist tervetele vabatahtlikele eritus suurem osa (91,1%) radioaktiivsusest roojaga ja ainult väike osa (2,2%) uriiniga.

Patsientide erirühmad

Eakad

Puuduvad farmakokineetika andmed siroliimuse geeli manustamise kohta 65-aastastele ja vanematele patsientidele, sest siroliimuse geeliga tehtud uuringutesse selles vanuses patsiente ei kaasatud (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Puuduvad farmakokineetika andmed neerukahjustusega patsientide kohta.

Maksakahjustus

Puuduvad farmakokineetika andmed maksakahjustusega patsientide kohta.

Lapsed

Kirjeldava statistika siroliimuse kontsentratsiooni kohta veres ei näidanud lastel vanuses 6...11 aastat ja 12...17 aastat ning täiskasvanutel olulisi erinevusi 4 ja 12 nädalat pärast annuse manustamist võetud proovide vahel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus ja paikne talutavus

Jaava makaakidel, keda raviti 9 kuu vältel kaks korda ööpäevas siroliimuse geeli annustega 2 mg/g ja 8 mg/g, täheldati toksilisi toimeid ühel isasloomal geeliannusega 8 mg/g ja ühel emasloomal geeliannusega 2 mg/g ekspositsioonide puhul, mis sarnanesid siroliimuse süsteemsele manustamisele järgnenud kliinilisele ekspositsioonile ja mis võib olla kliinilisel kasutamisel oluline; need toimed olid järgmised: tüfliit, koliit ja proktiit; proksimaalsete neerutuubulite epiteeli vakuolisatsioon; distaalsete tuubulite ja kogumistorukeste dilatatsioon; neerupealiste suurenemine ning kimptsooni hüpertroofia/eosinofiilia; luuüdi hüpotsellulaarsus; harkelundi, põrna lümfisõlmede ja valge säsi atroofia; eksokriinse pankrease ja submandibulaarse näärme atsinaarne atroofia.

Pärast süsteemset ravi siroliimusega täheldati pankrease saarekeste rakkude vakuolisatsiooni, munandite tuubulite degeneratsiooni, seedetrakti haavandeid, luumurde ja kalluseid, hepatilist hematopoeesi ja pulmonaalset fosfolipidoosi.

Taluvusuuringutes merisigadel täheldati valgustundlikkusele sarnaseid reaktsioone.

Mutageensus

Siroliimus ei olnud mutageenne bakteriaalse pöördmutatsiooni uuringutes, Hiina hamstri munasarjaku kromosoomi aberratsiooni uuringutes, hiire lümfoomiraku edasimuteerumise uuringus *in vitro* ega hiire mikronukleuste uuringutes *in vivo*.

Kartsinogeensus

Siroliimust süsteemselt manustanud hiirtel ja rottidel tehtud pikaajalised kartsinogeensusu uuringud näitasid lümfoomide (isastel ja emastel hiirtel), hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide (isastel hiirtel) ning granulotsütaarse leukeemia (emastel hiirtel) suurenenud esinemissagedust. Hiirtel suurenes krooniliste nahahaavandite teke. Need muutused võivad olla seotud kroonilise immunosupressiooniga. Rottidel täheldati munandite interstitsiaalsete rakkude adenoomide.

Kaheastmelises naha kartsinogeneesi biouuringus hiirtel ei täheldatud pärast ravi siroliimuse geeli annusega 2 mg/g või 8 mg/g nahamasside teket, mis näitab, et siroliimuse geel ei soodusta naha kartsinogeneesi, kui seda manustatakse pärast ravi alustamist dimetüülbens[a]antratseeniga.

Reproduktsoonitoksilisus

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes, milles siroliimust manustati süsteemselt, täheldati fertiilsuse vähenemist isastel rottidel. 13-nädalases uuringus rottidel teatati osaliselt pöördunud spermatosoidide arvu vähenemisest spermas. Rottidel ja ühes ahvidel tehtud uuringus täheldati munandite massi vähenemist ja/või histoloogilisi kahjustusi (nt esines tuubulite atroofiat ja hiidrakulisust). Rottidel põhjustas siroliimus embrüo-/fetotoksilisust, mis avaldus suurenenud suremuses ja loote kehakaalu vähenemises (koos sellega seostatud skeleti luustumise aeglustumisega).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Karbomeer
Veevaba etanool
Trolamiin
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

15 kuud

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 4 nädalat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida lahtise tule eest.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumtuub kõrgtihedast polüetüleenist korgiga.

Pakendi suurus: 1 tuub, mis sisaldab 10 g geeli.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat ja selle manustamiseks kasutatud materjalid tuleb hävitada tsütotoksiliste ainete hävitamise protseduuri nõuete ja ohtlike jäätmete kõrvaldamist käsitlevate kehtivate seadustele kohaselt.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Plusultra pharma GmbH
Fritz-Vomfelde-Str. 36
40547 Düsseldorf
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1723/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. mai 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Hyftor 2 mg/g geel
siroliimus

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks gramm geeli sisaldab 2 mg siroliimust.

3. ABIAINED

Abiained: karbomeer, veevaba etanool, trolamiin ja puhastatud vesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Geel

10 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult kutaaneks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Hävitage tuub 4 nädalat pärast esmast avamist.

Avamise kuupäev:
Hävitamise kuupäev:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Hoida lahtise tule eest.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Plusultra pharma GmbH
Fritz-Vomfelde-Str. 36
40547 Düsseldorf
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1723/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Hyftor

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL SISEPAKENDIL**TUUB****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Hyftor 2 mg/g geel
siroliimus
Ainult kutaaneks kasutamiseks.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Hävitage tuub 4 nädalat pärast esmast avamist.

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU JÄRGI

10 g

6. MUU

Hoida külmkapis

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Hyftor 2 mg/g geel siroliimus

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Hyftor ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hyftori kasutamist
3. Kuidas Hyftorit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Hyftorit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Hyftor ja milleks seda kasutatakse

Hyftor sisaldab toimeainet siroliimust, mis on immuunsüsteemi aktiivsust vähendav ravim. Tuberoosse skleroosiga patsientide organismis on üliaktiivne immuunsüsteemi reguleeriv valk m-TOR (*mammalian target of rapamycin*, imetajate rapamütsiini sihtmärk). m-TOR-i aktiivsust blokeerides reguleerib Hyftor rakkude kasvu ja vähendab angiofibroomide arvu või suurust.

Hyftor on ravim, mida kasutatakse tuberoosse skleroosi tagajärjel näole tekkinud angiofibroomiga täiskasvanute ja 6-aastaste ning vanemate laste raviks. Tuberoosne skleroos on haruldane geneetiline haigus, mis põhjustab organismis healoomuliste kasvaja tekkimist erinevatesse elunditesse, sh ajju ja nahale. Haigus põhjustab paljudel patsientidel healoomuliste kahjustuste (kasvajate) tekkimist näonahale ja näo limaskestadele (niisked kehapiirkonnad, nt suu limaskest).

2. Mida on vaja teada enne Hyftori kasutamist

Hyftorit ei tohi kasutada, kui olete siroliimuse või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Hyftor kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui teil on:

- nõrgenenud immuunsüsteem,
- tugevalt vähenenud maksafunktsioon.

Vältige silmade, suu ja nina limaskesta või haavade kokkupuudet Hyftoriga. Samuti ei tohi seda kasutada ärritatud, infektsiooniga või muul viisil kahjustatud nahal. Juhusliku kokkupuute korral soovatakse geel kohe maha pesta.

Vältige Hyftoriga ravitud nahapiirkondade kokkupuudet otsese päikesevalgusega, sest see võib põhjustada nahal kõrvaltoimeid. See hõlmab nii loomulikke kui ka kunstlikke päikesevalgust (nt solaariumides). Arst annab teile nõu, milliseid sobivaid päikesekaitsevahendeid, nt päikesekaitsekreemi, nahka kaitsvaid riideid või peakatteid, kasutada.

Lapsed

Hyftorit ei soovitata alla 6-aastastele lastele, sest ravimit ei ole selles vanuserühmas piisavalt uuritud.

Muud ravimid ja Hyftor

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge kandke Hyftoriga ravitud nahale muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Hyftor ei ole raseduse ajal soovitatav, välja arvatud juhul, kui teie arst arwab, et ravist saadav kasu on suurem kui riskid. Hyftori kasutamise kohta rasedatel teave puudub.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Hyftoriga kasutama kaitset tagavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ei ole teada, kas siroliimus eritub rinnapiima pärast ravi Hyftoriga. Rinnaga toitmise katkestamise või Hyftoriga ravi katkestamise/vältimise otsuse peate tegema koos arstiga, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu teile.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravim ei mõjuta eeldatavalt autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet.

Hyftor sisaldab alkoholi

Ravim sisaldab 458 mg alkoholi (etanool) ühes grammis. Ravimi kasutamine kahjustatud nahal võib põhjustada põletustunnet.

3. Kuidas Hyftorit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on

Arst või apteeker näitab teile, kui palju geeli peate kasutama.

Kahjustusele mõõtmatega ligikaudu 7 x 7 cm (50 cm²) soovitatakse kasutada ligikaudu 0,5 cm geeliriba kaks korda ööpäevas.

Maksimaalsed soovitatavad annused näol kasutamiseks on järgmised:

- 6...11-aastased lapsed: mitte üle 1 cm geeliriba kaks korda ööpäevas,
- täiskasvanud ja alates 12 aasta vanused lapsed: mitte üle 1,25 cm geeliriba kaks korda ööpäevas.

Kuidas geeli peale kanda

Kandke õhuke kiht Hyftorit kaks korda ööpäevas (hommikuti ja õhtuti) kahjustatud nahapiirkonnale ja masseerige see ettevaatlikult sisse. Geeli tuleb peale kanda üks kord hommikul ja üks kord õhtul enne magamaminekut. Kasutage geeli ainult nahapiirkondades, kus on angiofibroomi kahjustus. Pärast Hyftori pealekandmist ei tohi kahjustatud nahka kinni katta.

Geeli tahtmatu laialimineku või allaneelamise vältimiseks peske enne ja kohe pärast geeli pealekandmist hoolikalt käed.

Kasutamise kestus

Arst ütleb teile, kui kaua peate Hyftorit kasutama.

Kui te kasutate Hyftorit rohkem, kui ette nähtud

Hyftorit kantakse nahale ja see imendub organismi minimaalselt. Seetõttu on üleannustamine väga ebatõenäoline.

Kui te kannate kahjustatud kohale liiga palju geeli, pühkige üleliigne geel ettevatlikult pabersalvrätiga maha ja visake see ära.

Kui teie või keegi teine geeli juhuslikult alla neelab, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Hyftorit kasutada

Kui te unustate kasutada ravimit hommikul, kandke geel peale kohe, kui see meenub teile enne sama päeva õhtusööki. Kui õhtusöök on möödas, manustage Hyftorit sel päeval ainult enne magamaminekut. Kui unustate ravimit kasutada magamamineku ajal, jätke see annus vahele. Ärge kandke peale rohkem geeli, kui annus jäi eelmisel korral vahele.

Kui te lõpetate Hyftori kasutamise

Arst ütleb teile, kui kaua peate Hyftorit kasutama ja millal võite ravi lõpetada. Ärge lõpetage geeli kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Nahakuivus
- Nahasügelus
- Akne
- Ärritus pealekandmiskohas, nt punetus, põletustunne, torkimistunne, sügelus, turse ja/või tuimus

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Veritsus pealekandmiskohas
- Ebamugavustunne, sh pealekandmiskohas, nt tuimus, torkimistunne, surin ja sügelustunne
- Turse pealekandmiskohas
- Ekseem, mida iseloomustavad sellised muutused nagu naha muutumine ebatavaliselt kuivaks, punaseks, sügelevaks ja praguliseks
- Nahatsüst (tsüst, mis sisaldab kõva kude või struktuure, nt karvu)
- Lööve, sügelev lööve
- Naha koorumine
- Nahaärritus
- Punetus
- Naha veritsus
- Dermatiit (nahapõletik), sh kontaktdermatiit (nahapõletik, mis tekib pärast kontakti ravimiga), aknetaoline dermatiit (nahapõletik väikeste aknet meenutavate kühmudega), seborroiline dermatiit (peapiirkonnas esinev nahakahjustus ketendava ja punetava nahaga), päikesevalgusest tingitud dermatiit (nahapõletik pärast kokkupuudet päikesevalgusega)
- Kuiv, kõva ja ketendav nahk
- Nõgestõbi
- Sõlmed
- Paised
- Kliiketendus (naha seeninfektsioon)
- Suu limaskesta põletik
- Suurenenud valgustundlikkus
- Silmalau punetus
- Punasilmsus

- Silmaärritus
- Konjunktiviit (punetus ja ebamugavustunne silmas)
- Karvanääpsupõletik
- Ebamugavustunne, nt tuimus, torkimistunne ja surin
- Ebamugavustunne ninas

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt **V lisa**) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Hyftorit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja tuubil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida lahtise tule eest.

Visake tuub ja alles olev geel ära 4 nädalat pärast avamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Hyftor sisaldab

- Toimeaine on siroliimus. Üks gramm geeli sisaldab 2 mg siroliimust.
- Teised koostisosad on karbomeer, veevaba etanool, trolamiin ja puhastatud vesi (vt lõik 2 „Hyftor sisaldab alkoholi“).

Kuidas Hyftor välja näeb ja pakendi sisu

Hyftor on läbipaistev värvitu geel. Seda tarnitakse alumiiniumtuubis, mis sisaldab 10 g geeli.

Pakendi suurus: 1 tuub.

Müügiloa hoidja

Plusultra pharma GmbH
Fritz-Vomfelde-Str. 36
40547 Düsseldorf
Saksamaa

Tootja

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.